

症 例 報 告

腹膜播種を伴った高度進行胃癌に対する TS-1 による術前化学療法の有用性

松 山 和 男^{*}, 八 木 淑 之, 尾 形 頼 彦, 広 瀬 敏 幸,
加 納 正 志, 筑 後 文 雄, 松 村 敏 信, 住 友 正 幸,
三 木 仁 司, 高 井 茂 治, 藤 野 良 三, 黒 上 和 義,
高 橋 正 倫¹

徳島県立中央病院外科, ¹同病理部

^{*}現 国立高知病院外科

(平成16年4月26日受付)

(平成16年5月10日受理)

腹膜播種を伴った高度進行胃癌に対して, TS-1 を用いた術前化学療法を施行し切除し得た 1 例を経験したので報告した。症例は60歳の女性。検診の上部消化管透視で胃体中部から幽門部にかけての全周性 4 型病変を指摘され, 内視鏡検査で低分化腺癌と診断された。CT 検査で腹水貯留, 胃壁の肥厚と脾頭部への直接浸潤が認められた。また, 大腸内視鏡検査で回腸にイチゴゼリー状の隆起を認め低分化腺癌と診断され, 播種性転移と診断した。また胸部 CT 検査で右肺上葉に単発転移を認めた。TS-1 と低用量 CDDP による術前化学療法を 3 クール施行した。開腹すると腹水はなく, 上行結腸近傍に粟粒大の癒痕が数カ所に認められた。胃幽門部は脾頭部と強固に癒着し癒痕化していた。切除可能と判断し, 幽門側胃切除術(D2), 回盲部切除術(D2)を施行した。病理組織検査では, 筋層の一部に低分化腺癌を認めるのみで粘膜下層に著しい線維化が認められた。化学療法の組織学的効果判定は Grade 2 であり, por, pMP, INF γ , ly2, v0, pN2(+)であった。また, 回腸には粘膜下層の一部に管状腺癌が認められた。術後 2 年 3 カ月で担癌生存中である。

TS-1 は biochemical modulation を利用して開発された経口抗悪性腫瘍剤である。今回われわれは, 腹膜播種を伴った高度進行胃癌に対して, TS-1 を用いた術前化学療法を施行し切除し得た 1 例を経験したので報告した。

症 例

患者: 60歳, 女性

主訴: 腹痛, 嘔吐

家族歴: 特記すべきことなし。

既往歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 2001年10月, 検診の上部消化管透視で胃体中部から幽門部にかけての全周性 4 型病変を指摘され, 内視鏡検査で低分化腺癌と診断された。CT 検査で腹水貯留, 胃壁の肥厚と脾頭部への直接浸潤が認められた。また, 大腸内視鏡検査で回腸にイチゴゼリー状の隆起を認め低分化腺癌と診断され, 播種性転移と診断した。また胸部 CT 検査で右肺上葉に単発転移を認めた。

身体所見: 身長148cm, 体重52kg。腹部に圧痛はなく, 腫瘤を触知しなかった。

入院時検査成績: 貧血を認めたが腫瘍マーカーの上昇はなかった(表1)。

表 1 . 入院時検査成績

WBC	4500	/ μ l	BUN	17.8	mg/dl
Hb	9.8	g/dl	Cre	0.62	mg/dl
PLT	29.0×10^4	/ μ l	Na	139.4	mEq/L
GOT	15	U/L	K	4.52	mEq/L
GPT	11	U/L	Cl	102.7	mEq/L
TBI	0.6	mg/dl	AMY	87	mg/dl
LDH	188	U/L	PT	11.5	sec
ALP	235	U/L	APTT	27.0	sec
γ -GTP	13	U/L	FIB	286	mg/dl
Ch-E	2041	U/L	AT-	98.0	%
TP	6.8	g/dl	CEA	3.2	ng/ml
Alb	4.1	g/dl	CA19-9	11	U/ml

臨床経過：TS-1 100mg/day 2週連日経口投与後1週休薬とCDDP 20mg/day を day 1, 8 に点滴静注の併用による術前化学療法を3クール施行し、腹水の消失を認めた。副作用は特に認められなかった（図1）。

上部消化管透視所見：胃体中部から幽門部にかけての

壁硬化像はTS-1投与後に改善した（図2）。

胃内視鏡所見：TS-1投与後に腫瘍の縮小を認め、送気による膨らみは良好となった（図3）。

腹部CT所見：腹水貯留は消失し、脾頭部への直接浸潤は不明瞭となった（図4）。

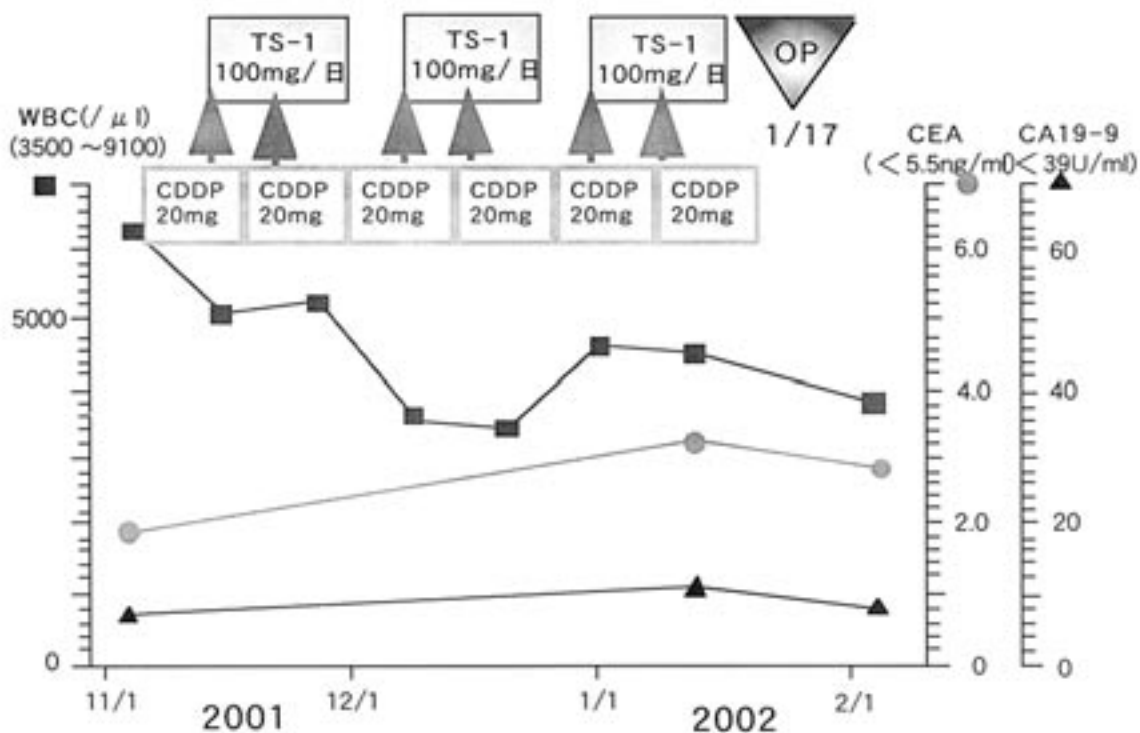


図1．臨床経過

TS-1 投与前

TS-1 投与後

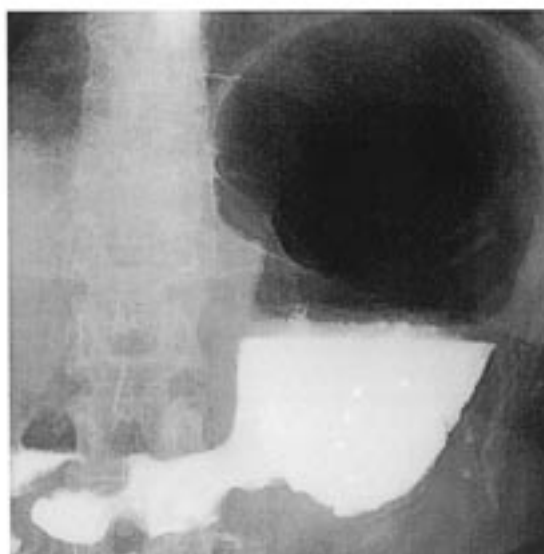
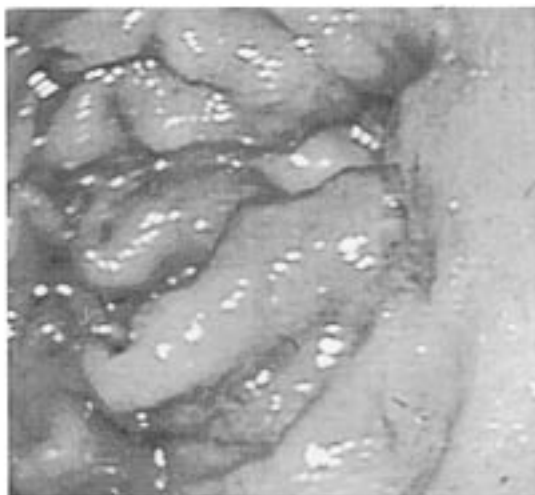


図2．上部消化管透視像
胃体中部から幽門部にかけての壁硬化像はTS-1投与後に改善した。

TS-1 投与前



TS-1 投与後



図 3 . 胃内視鏡像

TS-1 投与後に腫瘍の縮小を認め、送気による膨らみは良好となった。

TS-1 投与前



TS-1 投与後

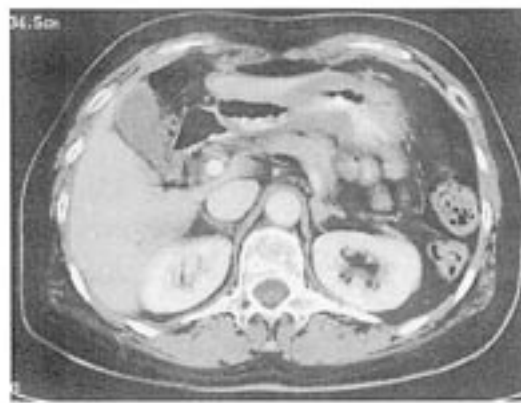


図 4 . 腹部 CT 像

腹水貯留は消失し、膵頭部への直接浸潤（矢印）は不明瞭となった。

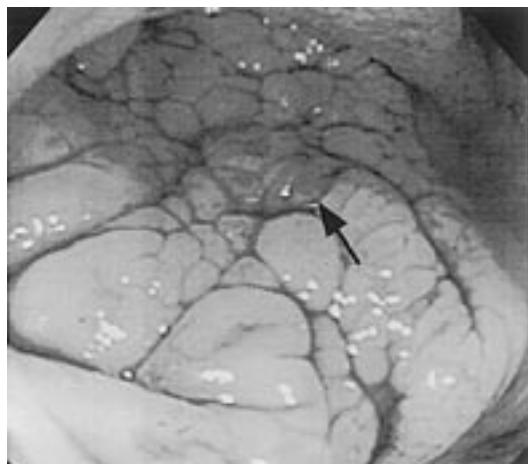


図 5 . 大腸内視鏡像

回腸にイチゴゼリー状の隆起を認め（矢印）、低分化腺癌と診断され、播種性転移と診断した。



図 6 . 胸部 CT 像

右肺上葉に単発転移を認めた（矢印）。

大腸内視鏡所見：回腸にイチゴゼリー状の隆起を認め低分化腺癌と診断され、播種性転移と診断した（図5）。

胸部CT所見：右肺上葉に単発転移を認めた（図6）。

以上により、腹膜播種陽性胃癌と診断し、術前化学療法終了後10日目の2002年1月17日、開腹術を施行した。

手術所見：開腹すると腹水はなく、上行結腸近傍に粟粒大の癒痕が数カ所に認められた。胃幽門部は臍頭部と強固に癒着し癒痕化していた。切除可能と判断し、幽門側胃切除術（D2）、回盲部切除術（D2）を施行した。

摘出標本：胃体中部から幽門部にかけての胃壁は著明に硬化し、回腸末端部の潰瘍は癒痕化し不明瞭となっていた（図7）。

病理組織所見：胃体部小彎および後壁筋層の一部に低分化腺癌を認めるのみで粘膜下層に著しい線維化が認められた。化学療法の組織学的効果判定はGrade2であり、por, pMP, INF γ , ly2, v0, pN χ （+）であった。また、回腸には粘膜下層の一部に管状腺癌が認められた（図8）。

術後経過：右肺上葉の単発転移巣は不変であり、他に再発はなく、術後27カ月で担癌生存中である。

考 察

近年、胃癌に対する新規抗癌剤TS-1の有効性に関する報告が多数みられるようになってきた¹⁻³⁾。

40～50%といわれる単剤での高い奏効率のみならず^{4,5)}、経口抗癌剤であることから、その簡便性は患者にとって有用な薬剤である。今回われわれは、腹膜播種を伴った高度進行胃癌の症例にTS-1に少量のCDDPを併用することにより、切除し得た1例を経験したので報告した。

TS-1は、5-FUのプロドラッグであるテガフルに5-FU分解酵

素阻害剤ギメスタットと消化管毒性抑制剤オタスタットカリウムを配合した薬剤である^{4,5)}。その高い奏効率から、単剤でも腹水を有する胃癌症例に術前使用し、治癒切除が得られた報告もある²⁾。近年、TS-1の高い有効性とCDDPのbiochemical modulatorとしての効果を期待した治療が試みられ、その極めて高い奏効率が注目されつつある^{6,7)}。今回われわれは、このTS-1・CDDP併用療法を施行し、腹膜播種陽性高度進行胃癌に対しても

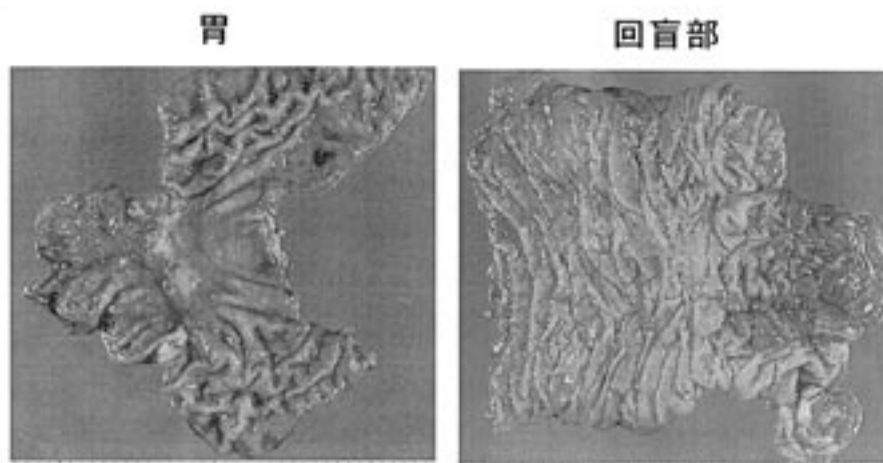


図7．摘出標本
胃体中部から幽門部にかけての胃壁は著明に硬化し、回腸末端部の潰瘍は癒痕化し不明瞭となっていた。

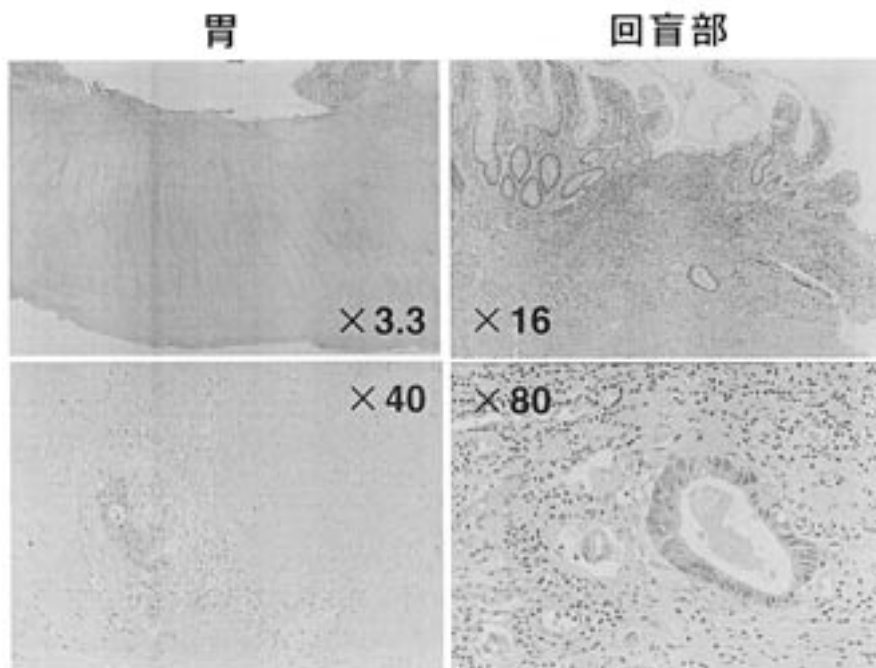


図8．病理組織所見
胃体部小彎および後壁筋層の一部に低分化腺癌を認めるのみで粘膜下層に著しい線維化が認められた（左図）。化学療法の組織学的効果判定はGrade2であり、por, pMP, INF γ , ly2, v0, pN χ （+）であった。また、回腸には粘膜下層の一部に管状腺癌が認められた（右図）。

十分な局所コントロールが得られる可能性が示唆された。

TS-1 は経口抗癌剤であるため、通過障害のある患者には使用できないが、治癒切除の望めない高度進行胃癌の化学療法として、今後第一選択になり得ると考えられる。

結 語

腹膜播種を伴った高度進行胃癌に対して、TS-1 を用いた術前化学療法を施行し切除し得た 1 例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告した。

なお、本論文の要旨は第64回日本臨床外科医学会総会（2002年11月，東京）において発表した。

文 献

- 1) 大佐古智文，岡村健二，井上克彦，種子田岳史 他：新規抗癌剤 TS-1 が奏功し切除し得た進行胃癌の 3 例．癌と化療 28：667-683 2001
- 2) 毛利紀章，赤毛義実，早川哲史：TS-1 にて腹水が消失し，根治度 B 切除術が施行可能となった進行胃癌の 1 例．癌と化療 28：999-1002 2001
- 3) 山田育壽子，久保尚士，阿古英次：TS-1 単独投与後に TS-1・CDDP 少量連日併用療法により手術が可能となった再発胃癌の 1 例．癌と化療 29：131-134 2002
- 4) Sakata, Y., Ohtsu, A., Horikoshi, N.: Late phase II study of novel oral fluoropyrimidine anticancer drug S-1 (1 M tegafur-0.4 M gimestatin-1 M otastat potassium) in advanced gastric cancer patients. Eur. J. Cancer 34: 1715-1720, 1998
- 5) 前原喜彦，杉町圭蔵，栗原 稔：新規抗癌剤 S-1 の進行消化器癌に対する実際．癌と化療 26：476-485, 1999
- 6) Ohtsu, A., Boku, N., Nagashima, F.: A phase I study of S-1 plus cisplatin (CDDP) in patients with advanced gastric cancer. Proc. ASCO, 20: 165a 2001
- 7) 志摩泰生，堀見忠司，西岡 豊，岡林孝弘 他：腹膜播種を有する高度進行胃癌に TS-1・CDDP 少量併用療法を施行し治癒切除が得られた 2 例．癌と化療 30：2115-2118 2003

Utility of neoadjuvant chemotherapy with TS-1 for advanced gastric cancer accompanied by peritoneal dissemination

Kazuo Matsuyama, Toshiyuki Yagi, Yorihiro Ogata, Toshiyuki Hirose, Masashi Kanoh, Fumio Chikugo, Toshinobu Matsumura, Masayuki Sumitomo, Hitoshi Miki, Shigeharu Takai, Ryozi Fujino, Kazuyoshi Kurogami, and Masamichi Takahashi¹

Department of Surgery, and ¹Histology, Tokushima Prefectural Central Hospital, Tokushima, Japan

SUMMARY

TS-1 is an oral anticancer agent developed by utilizing biochemical modulation. We used TS-1 in neoadjuvant chemotherapy for a patient with highly advanced gastric cancer that was accompanied by peritoneal dissemination. This enabled us to resect tumor.

This patient was a 60-year-old woman. Fluoroscopic upper gastrointestinal series revealed a circumferential, type 4 lesion extending from the middle of the corpus to the antrum. This was diagnosed by endoscopy as poorly differentiated adenocarcinoma. CT showed ascites, thickening of the gastric wall, and direct infiltration into the head of the pancreas. In endoscopy of the large bowel, a strawberry jelly-like elevation was detected at the ileum. This was diagnosed as poorly differentiated adenocarcinoma, and considered a metastatic lesion produced by dissemination. Chest CT showed a single metastasis in the upper lobe of the right lung. We gave her 3 cycles of combined TS-1 and low-dose CDDP for neoadjuvant chemotherapy. On laparotomy, we found that there was no ascites, and miliary scars were present at several sites near the ascending colon. The antrum of the stomach firmly adhered to the head of the pancreas, and scarred. We judged that the tumor was resectable, and performed distal gastrectomy (D2) plus ileocecal resection (D2).

In histopathological examination, poorly differentiated adenocarcinoma was detected only on a part of the muscular layer in the lesser curvature and posterior wall of the corpus, and marked fibrosis was observed in the submucosal layer. The effect of chemotherapy was histologically evaluated as grade 2. The tumor was diagnosed as poorly differentiated adenocarcinoma (por) with muscularis propria (mp) lymph invasion 2 (ly 2), vein invasion (v0) and degree of lymph node metastasis 2 (+ 1 n2 +) Tubular adenocarcinoma was detected in a part of the submucosal layer of the ileum. The patient was alive with cancer as of 27 months after operation.

Key words : advanced gastric cancer, peritoneal dissemination, neoadjuvant chemotherapy, TS-1